

D2



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 197 12 699 A 1**

21 Aktenzeichen: 197 12 699.5
22 Anmeldetag: 26. 3. 97
43 Offenlegungstag: 1. 10. 98

51 Int. Cl.⁶:
A 61 L 15/28
A 61 F 13/02
A 61 L 15/44
A 61 F 17/00
A 61 K 38/17
C 08 L 5/00

DE 197 12 699 A 1

71 Anmelder:

Thüringisches Institut für Textil- und
Kunststoff-Forschung e.V., 07407 Rudolstadt, DE;
Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung e.V.,
07745 Jena, DE; GWE Gesellschaft für Wissenschaft
und Entwicklung mbH, 06237 Leuna, DE;
Gothaplast Verbandpflasterfabrik GmbH, 99867
Gotha, DE

74 Vertreter:

Schinke, H., Dr.rer.nat. Dr.jur., Pat.-Anw., 06237
Leuna

72 Erfinder:

Wößner, Werner, Dr., 37269 Eschwege, DE; Oswald,
Ute, 99867 Gotha, DE; Meister, Frank, Dr., 07407
Rudolstadt, DE; Hückel, Marion, 65203 Wiesbaden,
DE; Müller, Peter-Jürgen, Dr., 07745 Jena, DE;
Bühler, Konrad, Dr., 06618 Pödelist, DE; Taplick,
Thomas, Dr., 06686 Lützen, DE

56 Entgegenhaltungen:

DE	27 25 261 C2
DE	1 95 03 336 A1
DE	43 28 329 A1
DE	28 49 570 A1
EP	06 66 081 A1
EP	06 13 692 A1
EP	05 32 275 A1
WO	97 02 845 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Wundschnellverbände mit wundversorgungsaktiven Stoffen

57 Wundschnellverbände mit wundversorgungsaktiven
Stoffen bestehen aus einer beschichteten Trägerunterla-
ge, einer getrocknete Polysaccharid-Gele und Zusatzstof-
fe enthaltenden Wundauflage und einer abziehbaren Fo-
liendeckschicht.

Die Trocknung der Polysaccharid-Gele und Zusatzstoffe
enthaltenden Wundauflagen der Wundschnellverbände
erfolgt unter Einwirkung der thermischen Energie von Mi-
krowellen.

Die Wundschnellverbände werden zur Verbesserung des
Milieus auf der Wunde durch die wasserhaltenden und
pharmazeutischen Eigenschaften der Wundauflage bei
schlecht heilenden überwiegend oberflächigen Wunden,
Schürfwunden, Brandwunden, Blasenbildung und chro-
nischen Wunden eingesetzt.

DE 197 12 699 A 1

stung des Luftzutritts zur Wunde kann die Trägerunterlage perforiert bzw. mikroperforiert sein oder die Beschichtung mit der Klebstoffrezeptur ist bei textilen Trägerunterlagen im Bereich der Wundauflage ausgesetzt.

Die Wundauflagen der Wundschnellverbände bestehen bevorzugt aus Geweben, Gewirken, Vliesen, Gestricken und/oder Mull-Watte-Kompressen, besonders bevorzugt sind Wundauflagen aus Vliesfadennähgewirken.

Die abziehbaren Foliendeckschichten können Folien aus Polypropylen, PVC oder Polyethylen sein. Bevorzugte Verbandsbreiten der Wundschnellverbände sind 12,5 mm, 25 mm oder 50 mm.

Die in der Wundauflage enthaltenen nichtmodifizierten und/oder modifizierten natürlichen, biotechnisch erzeugten und/oder halbsynthetischen Polysaccharide gehören bevorzugt den Gruppen Pektine, Chitine, Chitosane, Chondroitine, Heparine, Stärken, Dextrane, Pullulane, Xanthane, Welane, Rhamsane, Curdlane, Alginate, Carrageenane, Keratane, Hyaluronsäuren, Dermatanen, Gellane, Schizophyllane und/oder Polysaccharide aus Johannisbrotmehl, Agar, Arabisch Gummi, Tragant, Guar gum, Fenugreek gum, Locust bean gum und/oder Tara gum an.

Die modifizierten natürlichen, biotechnisch erzeugten und/oder halbsynthetischen Polysaccharide stellen bevorzugt veresterte, verätherte, acetylierte, sulfatierte, durch Aldehyde, Glycidverbindungen oder Divinylverbindungen vernetzte Polysaccharide, Konjugate von Polysacchariden mit Proteinen, Salze von Polysacchariden, Polyelektrolytkomplexe von Polysacchariden und/oder Chelatkomplexe von Polysacchariden mit Metallen dar. Beispiele für modifizierte Polysaccharide sind Carboxymethylstärke, Hydroxyethylstärke, Dialdehydstärke, Pektinester, Chitosane, veräthertes Guar gum, acetylierte Hyaluronsäuren, Hyaluronsäureester und vernetzte bzw. teilvernetzte Hyaluronsäuren.

Nichtmodifizierte und/oder modifizierte Glucosaminoglucane sind bevorzugt Hyaluronsäuren, acetylierte Hyaluronsäuren, Alkali- und/oder Erdalkalimetallsalze der Hyaluronsäure, insbesondere Natriumhyaluronat, Chelatkomplexe der Hyaluronsäure, Reaktionsprodukte der Hyaluronsäure mit Cholin, Peptiden, Lipiden und/oder Proteinen, Hyaluronsäureester, insbesondere Ethylhyaluronat und/oder Benzylhyaluronat und/oder vernetzte bzw. teilvernetzte Hyaluronsäuren, die durch Umsetzung von Hyaluronsäure mit Aminosäuren, Aziden, Carbodiimiden, Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden, Divinylverbindungen, Aldehyden und/oder Glycidylverbindungen gebildet werden.

Der besondere Vorteil des Einsatzes von Hyaluronsäure und/oder Hyaluronsäurederivaten als getrocknete Polysaccharid-Hydrokolloide bzw. -Hydrogele bei Wundauflagen besteht in den Superabsorbens-Eigenschaften dieser Produkte bei der Aufsaugung von Wundsekreten, der Verhinderung der Wundverklebung mit der Wundauflage, in dem kühlenden Effekt sowie in dem Wasserhaltevermögen, das die Wundheilung fördert.

Die gegebenenfalls in der Wundauflage enthaltenen Zusatzstoffe sind 0,05 bis 0,5 Gew.-% Farbstoffe, 0,05 bis 1 Gew.-% Desinfektionsmittel, 0,05 bis 0,5 Gew.-% Konservierungsmittel, 0,1 bis 25 Gew.-% filmbildende Binde- und/oder Verdickungsmittel, 0,05 bis 10 Masse% Mineralstoffe, 0,05 bis 3 Masse% micellbildende Stoffe, 1 bis 25 Masse% Weichmacher, 0,05 bis 30 Masse% pharmazeutische Wirkstoffe, 0,05 bis 2 Masse% Antioxidantien, und/oder 1 bis 30 Masse% Vehikel für Wirkstoffe.

Beispiele für geeignete Farbstoffe sind natürliche pflanzliche Farbstoffe wie Carotin, Lactoflavin, Chlorophyll und Santalum rubrum, sowie synthetische Farbstoffe, z. B. auf Triphenylmethanbasis oder Anthrachinonbasis. Bevorzugte Farbstoffe sind synthetische Farbstoffe auf Acridin- oder

Trypaflavinbasis.

Geeignete Desinfektionsmittel als Zusatzstoffe in den getrockneten Polysacchariden sind Hexachlorophen, Phenolquecksilberacetat, Laurylpyridiniumchlorid, Bismutum subgallicum und quartäre Ammoniumverbindungen. Besonders geeignet sind Ethacridinlactat und Chlorhexidylglucose.

Geeignete Konservierungsmittel sind Benzylalkohol und Propylenglycol, besonders geeignet sind p-Hydroxybenzoesäureester und Sorbinsäure.

Die filmbildenden Binde- und/oder Verdickungsmittel bestehen aus Kunststoffen und/oder semisynthetischen modifizierten Naturstoffen, bevorzugt aus Stärketränen, Natriumalginate, Cellulosederivaten wie Carboxymethylcellulose, Celluloseäther, Celluloseestern und Alkylcellulosen, Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, teilverseiften Polyacrylsäureestern und/oder teilverseiften Polymethacrylsäureestern. Ein besonders bevorzugtes filmbildendes Binde- und/oder Verdickungsmittel ist Carboxymethylcellulose auf Grund der reversiblen Wasserlöslichkeit.

Geeignete Mineralstoffe als Zusatzstoffe in getrockneten Hydrokolloiden und Hydrogelen auf Basis von Polysacchariden sind Aluminiumhydroxid, Magnesiumhydroxid, Calciumcarbonat, Zinkoxid, Bentonit, Talkum, Kieselerde und/oder Wollastonit. Diese Mineralstoffe stabilisieren das Hydrokolloid bzw. das Hydrogel und/oder regulieren bei der Applikation des Wundschnellverbands den Elektrolythaushalt an der Wundstelle.

Beispiele für micellbildende Stoffe sind höhere Alkohole wie Cetylalkohol, Stearylalkohol und Wollwachsalkohole, Natriumlaurylathersulfat, Fettsäureamide, Natriumsalze von Fettsäuren und Lecithin. Bevorzugt werden als micellbildende Stoffe nichtionische Emulgatoren wie Polyglycolester und Polyglycolether.

Geeignete Weichmacher als flexibilisierende Zusatzstoffe in getrockneten Hydrokolloiden und Hydrogelen auf Basis von Polysacchariden sind Glycerin, Glycerinalkylätheracetat, Polyethylenglycoldiethylhexoat, 2-Ethylhexyl-p-hydroxybenzoat, Stearylcitrat und Polyvinylmethyläther. Bevorzugt geeignet ist Glycerin.

Als pharmazeutische Wirkstoffe können die getrockneten Hydrokolloide und Hydrogele auf Basis von Polysacchariden erfindungsgemäß Lymphokine, entzündungshemmende Stoffe, Vitamine wie Vitamin A, Vitamin B1, Vitamin B6, Vitamin E und/oder hautpenetrationsfördernde Mittel wie Polyoxyethylennonylphenol enthalten.

Beispiele für geeignete Antioxidantien sind Thiodipropionsäure, Tocopherol, Nordihydroguarensäure und α -Ionon. Bevorzugt geeignet ist Ascorbinsäure.

Als Vehikel für Wirkstoffe werden insbesondere Liposome eingesetzt.

Mit Vorteil besitzen die unter der Einwirkung der thermischen Energie von Mikrowellen und gegebenenfalls der thermischen Energie von erwärmten Gasen und/oder IR-Strahlern getrockneten Hydrokolloide auf Basis von Polysacchariden ein Molmassen-Zahlenmittel von mindestens 90% des Molmassen-Zahlenmittels des als Ausgangsprodukt eingesetzten Hydrokolloids.

Die Ermittlung der Molmassen-Zahlenmittel von Hydrokolloiden kann durch GPC-Analyse in Verbindung mit Lichtstreuungsmessungen [Orvisky, E., Chromatographia (1994), 39 (5/6), 366-368; Vercruysse, K., J. Chromatogr., Pt. B Biomed. Appl. (1994), 656 (1), 179-190] erfolgen.

Ein weiterer Vorteil der unter der Einwirkung der thermischen Energie von Mikrowellen hergestellten Wundauflage, die Hydrokolloide und/oder Hydrogele auf Basis von Polysacchariden und Zusatzstoffe enthält, besteht in der keimabtötenden Wirkung der Mikrowellenenergie auf die modifizierte Wundauflage.

m/Std. unter der Einwirkung der thermischen Energie von Mikrowellen und der im Gegenstrom durch den Mikrowellentunnel auf 40 bis 50°C erwärmten Luft aus den Wärmetauschern der Mikrowellengeneratoren getrocknet, als 240 µm-Folie abgeschält und aufgehaspelt. Die abgeschälte plastifizierte Hyaluronsäure-Folie besitzt einen Restwassergehalt von 14 Masse%. Die GPC-Analyse ergibt nach Extraktion der Zusatzstoffe Glycerin und p-Hydroxybenzoesäure ein Molmassen-Gewichtsmittel $1,3 \times 10^6$. Die Keimzahl der abgeschälten Folie beträgt 2 Keime/g.

Die abgeschälte plastifizierte Hyaluronsäure-Folie wird unter leichtem Druck bei 50°C auf eine Flächenbahn aus Baumwoll-Vliesfadennähgewirken (Flächengewicht 180 g/m²) aufkaschiert und die resultierende Wundaufgabe-Flächenbahn mittig auf auf dem Bahnmateriale der Pflastermasse-beschichteten Trägerunterlage aufgebracht und mit einer abziehbaren 200 µm Deckfolie aus Polypropylen kaschiert.

Beispiel 2

Eine Wundaufgabe-Flächenbahn in Form eines Vliesfadennähgewirkes aus Baumwoll-Mischgewebe einer Flächenmasse von 320 g/cm² durchläuft mit einer Vorschubgeschwindigkeit von 24 m/Std. kontinuierlich eine Tauchstation, wo eine Tränkung mit einer wässrigen Lösung aus 0,8 Masse% Carboxyethylcellulose, 2,5 Masse% Alginsäure, 2,5 Masse% Hyaluronsäurebenzylester, 0,4% verethertern Tag gum, 0,5% Stearylzitat und 0,2% Panthotensäure erfolgt, und nachfolgend den Mikrowellentunnel nach Beispiel 1.

Die modifizierte getrocknete Wundaufgaben-Flächenbahn besitzt einen Restwassergehalt von 9,5 Masse% und weist keinerlei Verfärbungen als Folge des Trockenprozesses auf.

Die Weiterverarbeitung der modifizierten getrocknete Wundaufgaben-Flächenbahn zum Wundschnellverband-Streifenmaterial erfolgt analog Beispiel 1.

Patentansprüche

1. Wundschnellverbände mit wundversorgungsaktiven Stoffen aus einer mit Klebstoff beschichteten Trägerunterlage aus Textilgewebe oder Kunststoffolie, einer auf der Trägerunterlage aufgetragenen, wundversorgungsaktive Stoffe enthaltenden Wundaufgabe einer Flächenmasse von 50 g/m² bis 1200 g/m² und einer abziehbaren Foliendeckschicht, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wundaufgabe 2 bis 1000 Masse%, bezogen auf die Wundaufgabe, einer unter der Einwirkung der thermischen Energie von Mikrowellen und gegebenenfalls der thermischen Energie von erwärmten Gasen und/oder IR-Strahlern bis auf einen Restwassergehalt von 0,1 bis 50 Masse% getrockneten Mischung aus 50 bis 100 Masse% an Hydrokolloiden und/oder Hydrogelen aus nichtmodifizierten und/oder modifizierten natürlichen, biotechnisch erzeugten und/oder halbsynthetischen Polysacchariden und 0 bis 50 Masse% an Zusatzstoffen enthält, wobei die Trocknung der Polysaccharide gleichmäßig und schonend unter weitgehendem Erhalt der Ausgangsmolmasse erfolgt ist und die Mischung in der Wundaufgabe homogen verteilt und/oder auf der Wundaufgabe als eine der abziehbaren Foliendeckschicht zugewandten Beschichtung vorliegt.

2. Wundschnellverbände mit wundversorgungsaktiven Stoffen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die wundversorgungsaktive Stoffe enthaltenden Wundaufgaben aus Geweben, Gewirken, Vliesen, Gestricken und/oder Mull-Watte-Kompressen, bevorzugt

aus Vliesfadennähgewirken, bestehen.

3. Wundschnellverbände mit wundversorgungsaktiven Stoffen nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die in der Wundaufgabe enthaltenen nichtmodifizierten und/oder modifizierten natürlichen, biotechnisch erzeugten und/oder halbsynthetischen Polysaccharide den Gruppen Pektine, Chitine, Chitosane, Chondroitine, Heparine, Stärken, Dextrane, Pblulane, Xanthane, Welane, Rhamsane, Curdlane, Alginate, Carrageenane, Keratane, Hyaluronsäuren, Dermatane, Gellane, Schizophyllane und/oder Polysaccharide aus Johannisbrotmehl, Agar, Arabisch Gummi, Tragant, Guar gum, Fenugreek gum, Locust bean gum und/oder Tara gum angehören.

4. Wundschnellverbände mit wundversorgungsaktiven Stoffen nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die modifizierten natürlichen, biotechnisch erzeugten und/oder halbsynthetischen Polysaccharide veresterte, verätherte, acetylierte, sulfatierte, durch Aldehyde, Glycidverbindungen oder Divinylverbindungen vernetzte Polysaccharide, Konjugate von Polysacchariden mit Proteinen, Salze von Polysacchariden und/oder Chelatkomplexe von Polysacchariden mit Metallen sind.

5. Wundschnellverbände mit wundversorgungsaktiven Stoffen nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die nichtmodifizierten und/oder modifizierten Glucosaminoglucane Hyaluronsäuren, acetylierte Hyaluronsäuren, sulfatierte Hyaluronsäuren, Alkali- und/oder Erdalkalimetallsalze der Hyaluronsäure, insbesondere Natriumhyaluronat, Chelatkomplexe der Hyaluronsäure, Komplexe der Hyaluronsäure mit Cholin, Peptiden, Lipiden und/oder Proteinen, Hyaluronsäureester, insbesondere Ethylhyaluronat und/oder Benzylhyaluronat, und/oder vernetzte bzw. teilvernetzte Hyaluronsäuren, die durch Umsetzung von Hyaluronsäure mit Aminosäuren, Aziden, Carbodiimiden, Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden, Divinylverbindungen, Aldehyden und/oder Glycidylverbindungen gebildet werden, sind.

6. Wundschnellverbände mit wundversorgungsaktiven Stoffen nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die in der Wundaufgabe enthaltenen Zusatzstoffe 0,05 bis 0,5 Gew.-% Farbstoffe, insbesondere Acridin- und/oder Trypaflavinfarbstoffe, 0,05 bis 1 Gew.-% Desinfektionsmittel, insbesondere Ethacridinlactat und/oder Chlorhexidylglucose, 0,05 bis 0,5 Gew.-% Konservierungsmittel, insbesondere p-Hydroxybenzoesäureester und/oder Sorbinsäure, 0,1 bis 25 Gew.-% filmbildende Binde- und/oder Verdickungsmittel, insbesondere Carboxymethylcellulose, 0,05 bis 10 Masse% Mineralstoffe, 0,05 bis 3 Masse% micellbildende Stoffe, insbesondere nichtionische Emulgatoren, 1 bis 25 Masse% Weichmacher, insbesondere Glycerin, 0,05 bis 30 Masse% pharmazeutische Wirkstoffe, insbesondere Lymphokine, entzündungshemmende Stoffe, Vitamine und/oder hautpenetrationsfördernde Mittel, 0,05 bis 2 Masse% Antioxidantien, insbesondere Ascorbinsäure und/oder 1 bis 30 Masse% Vehikel für Wirkstoffe, insbesondere Liposome, sind.

7. Verfahren zur Herstellung von Wundschnellverbänden mit wundversorgungsaktiven Stoffen aus einer mit Klebstoff beschichteten Trägerunterlage aus Textilgewebe oder Kunststoffolie, einer auf der Trägerunterlage aufgetragenen, wundversorgungsaktive Stoffe enthaltenden Wundaufgabe einer Flächenmasse von 50 g/m² bis 1200 g/m² und einer abziehbaren Foliendeckschicht, dadurch gekennzeichnet, daß die Wundaufgabe 2 bis 1000 Masse%, bezogen auf die Wundaufgabe, einer unter der Einwirkung der thermischen Energie von Mikrowellen und gegebenenfalls der thermischen Energie von erwärmten Gasen und/oder IR-Strahlern bis auf einen Restwassergehalt von 0,1 bis 50 Masse% getrockneten Mischung aus 50 bis 100 Masse% an Hydrokolloiden und/oder Hydrogelen aus nichtmodifizierten und/oder modifizierten natürlichen, biotechnisch erzeugten und/oder halbsynthetischen Polysacchariden und 0 bis 50 Masse% an Zusatzstoffen enthält, wobei die Trocknung der Polysaccharide gleichmäßig und schonend unter weitgehendem Erhalt der Ausgangsmolmasse erfolgt ist und die Mischung in der Wundaufgabe homogen verteilt und/oder auf der Wundaufgabe als eine der abziehbaren Foliendeckschicht zugewandten Beschichtung vorliegt.